

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE GOIÁS – UNIGOIÁS
CURSO DE BIOMEDICINA

**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: DIAGNÓSTICO E ALTERAÇÕES
LABORATORIAIS**

LUIS FERNANDO RODRIGUES DE SOUZA

RAFAELA SANTOS SOUSA

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. ANDREIA LUIZA PEREIRA SILVA

GOIÂNIA – GOIÁS

2025

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: DIAGNÓSTICO E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Discente¹: Luís Fernando Rodrigues de Souza Silva

Discente²: Rafaela Santos Sousa

Orientadora³: Prof^a. Dr^a. Andreia Luiza Pereira Silva

Resumo: A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica de evolução rápida e potencialmente fatal, cuja relevância clínica reside na imprescindibilidade do diagnóstico precoce para o sucesso terapêutico e a melhoria da sobrevida. Diante disso, o presente Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) teve como objetivo analisar os principais métodos diagnósticos e as alterações laboratoriais associadas à LMA, visando contribuir para o diagnóstico oportuno da doença e promover a capacitação de profissionais biomédicos. Este estudo foi conduzido como uma revisão narrativa de literatura, utilizando-se bases de dados como Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS, Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e MEDLINE, com a aplicação de descritores controlados (DeCS/MeSH) como “Leucemia Mieloide Aguda”, “Diagnóstico” e “Imunofenotipagem”. A discussão aponta que o diagnóstico da LMA é multifacetado, evoluindo de critérios puramente morfológicos ($\geq 30\%$ de blastos na classificação FAB) para as diretrizes mais sensíveis da OMS (5ª edição, 2022), que reduziram o limiar de blastos e incorporaram achados da biologia molecular. As ferramentas laboratoriais essenciais incluem o Hemograma e o Mielograma (que evidenciam a tríade leucêmica), a Imunofenotipagem por citometria de fluxo (fundamental para a determinação da linhagem e detecção da Doença Residual Mínima – DRM) e a Citogenética e Biologia Molecular (NGS), cruciais para a estratificação prognóstica e o diagnóstico de alterações genéticas recorrentes, como t(8;21) e mutações NPM1. Adicionalmente, o monitoramento de alterações bioquímicas, como a Síndrome de Lise Tumoral (elevação de DHL e ácido úrico) e distúrbios de coagulação (CIVD), é vital para a prevenção de complicações. Em conclusão, a integração rigorosa dos achados morfológicos, fenotípicos e moleculares constitui o pilar para o diagnóstico preciso e o manejo clínico eficaz da LMA.

Palavras-chave: neoplasia; medula óssea; hemograma; mielograma; imunofenotipagem; citogenética; biologia molecular.

ACUTE MYELOID LEUKEMIA: DIAGNOSIS AND LABORATORY FINDINGS

Abstract: Acute Myeloid Leukemia (AML) is a rapidly evolving and potentially fatal hematological malignancy, whose clinical relevance lies in the necessity of early diagnosis for therapeutic success and improved survival. The

¹ Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Goiás – UNIGOIÁS.

Luís Fernando Rodrigues de Souza Silva. E-mail: luisfernando.biomed@gmail.com

² Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Goiás – UNIGOIÁS.

Rafaela Santos Sousa. E-mail: rafaelasantosbiomed@gmail.com

³ Professora do Centro Universitário de Goiás – UNIGOIÁS. Doutora em Genética e Biologia Molecular pela UFG. Prof^a. Dr^a. Andreia Luiza Pereira Silva. E-mail: andreia.luiza@unigoias.com.br

objective of this Course Conclusion Work (TCC) was to analyze the main diagnostic methods and laboratory findings associated with AML, aiming to contribute to timely diagnosis and promote the training of biomedical professionals. This study was conducted as an integrative literature review, utilizing databases such as BVS, LILACS, SciELO, and MEDLINE, and applying controlled descriptors (DeCS/MeSH) such as “Acute Myeloid Leukemia”, “Diagnosis”, and “Immunophenotyping.” The discussion indicates that AML diagnosis is multifaceted, evolving from purely morphological criteria ($\geq 30\%$ blasts in the FAB classification) to the more sensitive WHO guidelines (5th edition, 2022), which reduced the blast threshold and incorporated molecular biology findings. Essential laboratory tools include the **Complete Blood Count** and **Myelogram** (evidencing the leukemic triad), **Immunophenotyping** by flow cytometry (crucial for lineage determination and detection of Minimal Residual Disease – MRD), and **Cytogenetics** and **Molecular Biology (NGS)**, vital for prognostic stratification and diagnosis of recurrent genetic alterations like t(8;21) and *NPM1* mutations. Additionally, monitoring biochemical alterations, such as Tumor Lysis Syndrome (elevated LDH and uric acid) and coagulation disorders (DIC), is essential for complication prevention. In conclusion, the rigorous integration of morphological, phenotypic, and molecular findings forms the foundation for accurate diagnosis and effective clinical management of AML.

Keywords: neoplasia; bone marrow; hemogram; myelogram; immunophenotyping; cytogenetics; molecular biology.

INTRODUÇÃO

Leucemia é um câncer do sangue que se inicia na medula óssea. A maior parte das células sanguíneas são formadas na medula óssea. A leucemia ocorre quando há excesso de glóbulos brancos no sangue, causado por uma mudança (mutação) no glóbulo branco, transformando-o em um tipo de célula cancerígena (doente). Na leucemia mieloide aguda (LMA), entretanto, uma série de mutações genéticas nas células-tronco mieloides resultam na formação de blastos, células que ficam “presas” nos estágios anteriores ao amadurecimento. Essas células não conseguem se tornar maduras, e passam a se multiplicar de forma descontrolada (ABRALE, 2024).

O primeiro passo para compreender a leucemia mieloide aguda (LMA) é conhecer como funciona a medula óssea. A medula óssea é um tecido esponjoso que ocupa o centro dos ossos, onde ocorre a produção das células que circulam no sangue. Um pequeno grupo de células denominadas células-tronco hematopoiéticas é responsável por produzir todas as células sanguíneas no interior da medula óssea. Estas transformam em diferentes tipos de células sanguíneas por um processo denominado diferenciação. Em uma medula óssea saudável, as

células-tronco nascem, se tornam maduras e passam por um processo de diferenciação (ABRALE, 2024).

Na leucemia mieloide aguda (LMA), entretanto, uma série de mutações genéticas nas células-tronco mieloides resultam na formação de blastos, células que ficam “presas” nos estágios anteriores ao amadurecimento. Essas células não conseguem se tornar maduras e passam a se multiplicar de forma descontrolada. Os blastos também se desenvolvem rapidamente na medula óssea e passam a atrapalhar o desenvolvimento de células saudáveis. Como resultado, a medula óssea começa a ter uma quantidade enorme de blastos (ABRALE, 2024).

A importância deste estudo reside na necessidade de aprimorar o conhecimento sobre os métodos diagnósticos e as alterações laboratoriais associadas à LMA, uma doença de evolução rápida e potencialmente fatal. O diagnóstico tardio ou incorreto pode comprometer significativamente o prognóstico do paciente, uma vez que o tratamento precoce é determinante para o sucesso terapêutico e para a sobrevida. Dessa forma, compreender os parâmetros laboratoriais característicos da LMA e reconhecer precocemente suas manifestações contribui não apenas para a redução de erros diagnósticos, mas também para a atuação mais eficiente dos profissionais biomédicos diante de quadros suspeitos da doença.

Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo analisar os principais métodos diagnósticos e as alterações laboratoriais associadas à LMA, visando contribuir para o diagnóstico precoce da doença e, consequentemente, para o início imediato do tratamento. Além disso, busca-se promover a capacitação de profissionais biomédicos, ampliando seu conhecimento e preparo ao se depararem com casos suspeitos de LMA, bem como fortalecer a literatura biomédica relacionada às neoplasias hematológicas.

METODOLOGIA

Este trabalho se trata de uma revisão narrativa de literatura, dos quais foram utilizadas as seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), MEDLINE e ColecionaSUS. Dos quais foram utilizados os seguintes Descritores de Ciências da Saúde/Medical Subject Headings (DeCS/MeSH) para a realização da busca dos materiais nas bases de dados: “Leucemia Mieloide Aguda”, “Diagnóstico”, “Achados Morfológicos e Microscópicos”, “Biomarcadores”, “Infiltração Leucêmica”, “Imunofenotipagem”, “Citogenética” e “Hibridização in Situ Fluorescente”.

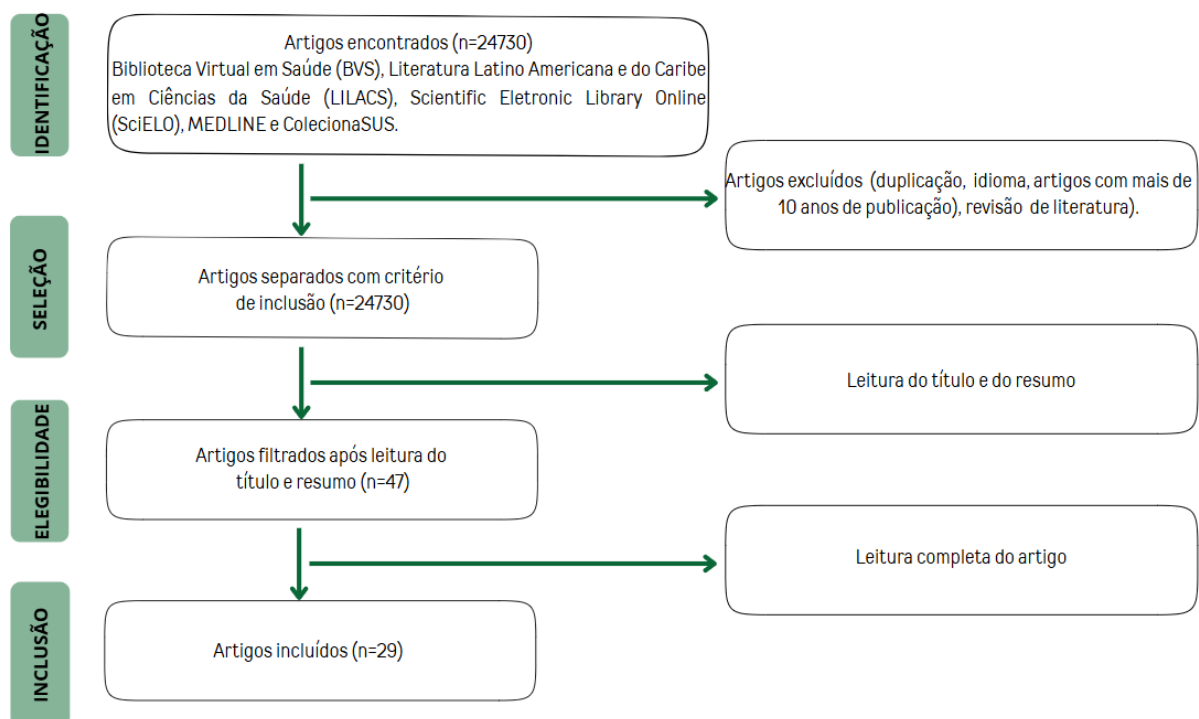
Os descritores em inglês utilizados foram: “Acute Myeloid Leukemia”, “Diagnosis”, “Morphological and Microscopic Findings”, “Biomarkers”, “Leukemic Infiltration”, “Immunophenotyping”, “Cytogenetics” e “In Situ Hybridization, Fluorescence”.

Foram definidos como critérios de inclusão artigos originais, dos últimos 10 anos (com exceção dos artigos utilizados para historicização ou que possuam informações que ainda são pertinentes), que abordassem o tema proposto, anexados aos bancos de dados referidos e publicados em português, inglês ou espanhol.

Foram considerados como critérios de exclusão revisões de literatura e artigos não originais, artigos que não abordassem ao tema proposto, que foram publicados em outros idiomas que não português, inglês ou espanhol, artigos que foram publicados há mais de 10 anos (com exceção dos artigos utilizados para historicização ou que possuam informações que ainda são pertinentes), que não foram anexados nas bases de dados utilizadas e artigos duplicados.

Foram encontrados 65761 artigos, dos quais 24730 atendiam aos critérios de inclusão, 47 foram filtrados após leitura do título e 36 após leitura do resumo. Por fim, foram selecionados 29 artigos dentre os lidos para compor este Trabalho de Conclusão de Curso.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA do processo de filtragem dos materiais utilizados



Fonte: Próprios autores, 2025.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 HEMOGRAMA COMPLETO COM CONTAGEM DIFERENCIAL DE LEUCÓCITOS

Na LMA, normalmente são observadas alterações tanto nos parâmetros hematológicos quanto na morfologia das células, e Naoum (2017) descreve a presença de três principais parâmetros que se alteram no hemograma em caso de leucemia, leucocitose, anemia e trombocitopenia, configurando a chamada “tríade leucêmica”, com a LMA apresentando também aumento na quantidade de leucócitos imaturos, que juntos podem ocasionar fadiga, palidez, petéquias, sangramento e suscetibilidade a infecções.

Historicamente, Bennett et al (1976) publicaram o primeiro sistema padronizado de diagnóstico e classificação de LMA, a classificação French-American-British (FAB), estabelecendo como critério diagnóstico a contagem de $\geq 30\%$ de blastos (Anexo A) no sangue periférico ou no aspirado de medula óssea. Vardiman, Harris e Brunning (2002) recomendaram a avaliação de pelo menos 200 leucócitos na contagem diferencial de sangue periférico com coloração de May-Grünwald-Giemsa ou Wright-Giemsa.

A classificação French-American-British (FAB) também categorizou a LMA em subtipos numéricos, de M0 a M7, com base no grau de maturação celular e nas características morfológicas dos blastos. No Brasil, a Associação Brasileira de Câncer do Sangue (ABRALE, 2024) adota a mesma nomenclatura para alinhar a prática clínica aos padrões internacionais e padronizar a comunicação científica. Os subtipos da classificação FAB incluem: M0 – leucemia mieloblástica aguda indiferenciada; M1 – leucemia mieloblástica aguda com maturação mínima; M2 – leucemia mieloblástica aguda com maturação; M3 – leucemia promielocítica aguda (LPA); M4 – leucemia mielomonocítica aguda (LMMA); M4 eos – leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia; M5 – leucemia monocítica aguda; M6 – leucemia eritroide aguda; e M7 – leucemia megacarioblástica aguda. Dessa forma, essa classificação permanece relevante para a prática clínica e laboratorial, especialmente na análise morfológica inicial.

Com o avanço em conhecimento clínico e tecnológico, Jaffe et al (2001) revisaram os critérios FAB de classificação de tumores hematopoiéticos da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicando uma nova edição que reduziu o limite diagnóstico para $\geq 20\%$ de blastos, uma vez que pacientes entre 20% e 29% apresentavam uma melhor resposta a tratamento se comparados com pacientes com $\geq 30\%$ de blastos no sangue periférico devido ao diagnóstico mais precoce. Essa mudança permitiu maior sensibilidade para identificação de casos e melhor

tratamento com menos chances de evolução do quadro clínico ou desenvolvimento de uma LMA refratária ao tratamento.

A versão mais recente da classificação da OMS, publicada por Khoury et al. (2022), incorporou avanços expressivos da biologia molecular, visto que algumas alterações genéticas específicas são suficientes para estabelecer o diagnóstico de LMA independentemente do percentual de blastos. Decorrente a isso, houve novamente uma redução no limiar geral para $\geq 10\%$ de blastos, desde que não haja alterações genéticas indicativas de outras neoplasias mieloides. Entretanto, algumas exceções são mantidas, como nos casos em que é identificado a translocação t(9;22), que configuram o gene BCR::ABL1, com o diagnóstico de LMA permanecendo com percentual de blastos de $\geq 20\%$, permitindo diferenciar adequadamente de uma fase acelerada ou fase blástica da leucemia mieloide crônica (LMC), que possui manejo e evolução diferentes da observada em uma LMA.

Além da quantificação, a morfologia dos blastos desempenha papel relevante na suspeita diagnóstica e na identificação de subtipos específicos de LMA. Lipof et al (2021) descreveram um caso clínico em que foi observado leucocitose com aumento de blastos e eosinofilia predominante com presença de eosinófilos anômalos (Anexo B e C), que é classicamente associada à LMA com inv(16) (p13.1q22) ou t(8;21) (q22;q22.1), um subtipo com características morfológicas distintivas e geralmente de melhor prognóstico em decorrência do alto grau de quimiossensibilidade, caracterizando uma LMA - M4 eos.

Em contraste, Singh (2022) ressaltou que a presença de blastos com diferenciação basofílica (Anexo D) pode indicar leucemia basofílica aguda (LBA), cujo diagnóstico depende da integração entre características morfológicas, imunofenotípicas e achados moleculares.

Outro subtipo de grande relevância morfológica é a LPA, Figueiredo-Pontes et al (2024) relataram que a LPA é caracterizada por promielócitos atípicos, frequentemente hipergranulares, portadores de múltiplos bastonetes de Auer, caracterizando as chamadas Faggot Cells (Anexo E), caracterizando uma LMA – M3, reforçando também que a presença de promielócitos anômalos representando $>10\%$ de células promielócitos ou blastos, associada ao rearranjo de PML::RARA t(15;17), é fundamental para o diagnóstico imediato de LPA, devido ao risco elevado de coagulopatia.

1.2 MIELOGRAMA

Assim como na avaliação do sangue periférico, o diagnóstico por mielograma foi descrito inicialmente por Bennett et al (1976) na classificação FAB, com a análise medular se baseando na contagem diferencial dos leucócitos presentes no aspirado de medula óssea, sendo

o diagnóstico estabelecido quando o percentual de blastos atinge o limiar compatível com a neoplasia. Assim como no diagnóstico pelo sangue periférico, o critério adotado na época era de $\geq 30\%$ de blastos. Com Vardiman, Harris e Brunning (2002) recomendando a contagem de 500 leucócitos na contagem diferencial em aspirado de medula óssea com coloração May-Grünwald-Giemsa ou Wright-Giemsa.

Com o avanço científico, a Organização Mundial da Saúde revisou esse limite, e Jaffe et al (2001) reduziram o ponto de corte para $\geq 20\%$ de blastos no aspirado medular, demonstrando que pacientes com valores entre 20% e 29% apresentavam evolução clínica semelhante àqueles com $\geq 30\%$ de blastos, justificando a ampliação do diagnóstico para estágios mais precoces da doença e permitindo maior eficácia terapêutica, até que Khourey et al. (2022) reduziram novamente o critério diagnóstico de LMA para $\geq 10\%$ com exceção de LMA com gene BCR::ABL1, a fim de adiantar o diagnóstico sem prejudicar a diferenciação de LMA de LMC em fase acelerada ou blástica.

Porém, diferentemente do diagnóstico por hemograma, o mielograma permite também a avaliação da relação mieloide:eritroide, que foi avaliada por Margolskee et al (2018), que avaliaram 146 pacientes e os dividiram em dois grupos, um apresentando LMA com predominância eritroide, ou seja, $\geq 50\%$ de células eritroides no aspirado (Anexo F), e outro grupo apresentando LMA sem predominância eritroide, revelando que a predominância eritroide não possui diferença na taxa de sobrevivência e somente o risco citogenético possui valor significativo na previsão de sobrevivência do paciente.

Por outro lado, o mielograma permite uma avaliação conclusiva da contagem e nível de maturação dos leucócitos do aspirado de medula óssea, como avaliado por Qiu et al (2016), que avaliaram 101 pacientes, os separando em dois grupos, um contendo LMA com alta contagem de blastos, e outro contendo LMA com baixa contagem de blastos, concluindo que, apesar da taxa de sobrevivência similar em ambos os grupos, o grupo com baixa contagem de blastos apresentava prognóstico melhor após serem induzidos a quimioterapia e realizarem um transplante de medula óssea.

1.3 IMUNOFENOTIPAGEM

A imunofenotipagem por citometria de fluxo (Anexo G) constitui uma das principais ferramentas da hematologia moderna, pois possibilita a caracterização detalhada dos antígenos expressos pelas células. Döhner et al. (2022), reforça que esse método é indispensável no diagnóstico da LMA, uma vez que permite determinar de forma precisa a linhagem celular e o

grau de maturação dos blastos, informações determinantes para o direcionamento terapêutico e para a adequada estratificação prognóstica.

A qualidade do material biológico é diretamente responsável pela confiabilidade dos resultados obtidos, com a amostra de aspirado de medula óssea sendo padrão-ouro, Tettero et al. (2021) apontam que, devido há grande quantidade de blastos circulantes, a medula óssea permite a contagem percentual de blastos, desde que os cuidados pré-analíticos sejam rigorosamente observados, uma vez que a contaminação com sangue periférico pode reduzir drasticamente a contagem de blastos. Após a coleta, as amostras são analisadas por citometria de fluxo, tecnologia que, conforme descrito por Lhermitte et al. (2018), possibilita a investigação multiparamétrica padronizada — exemplificada pelos painéis EuroFlow — garantindo elevada sensibilidade diagnóstica e excelente reprodutibilidade entre laboratórios.

O processamento analítico inicia-se pela delimitação adequada da população celular a ser estudada. Lhermitte et al. (2018) demonstram que a combinação entre CD45 e SSC (complexidade interna) constitui a estratégia mais consistente para identificar os blastos leucêmicos, que geralmente exibem baixa expressão de CD45 e reduzida granulosidade. Para o estabelecimento do diagnóstico de LMA, torna-se necessária a identificação de marcadores de imaturidade, como CD34, CD117 e HLA-DR, associados a antígenos característicos da linhagem mieloide, incluindo MPO, CD13 e CD33.

A confirmação diagnóstica e o enquadramento da LMA seguem parâmetros numéricos precisos. De acordo com Khoury et al. (2022), na 5ª edição da Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença é definida quando há 10% ou mais de blastos na medula óssea ou no sangue periférico, com exceção de casos que apresentam determinadas alterações citogenéticas recorrentes, como *inv(16) (p13.1q22)* e *t(8;21) (q22;q22.1)*, onde o diagnóstico permanece sendo 20% ou mais de blastos.

Além de permitir o reconhecimento fenotípico inicial, a imunofenotipagem tem papel relevante na avaliação prognóstica. Conforme demonstrado no estudo original conduzido por Rai, Singh e Gupta (2020), a expressão aberrante de marcadores típicos da linhagem linfóide, como CD7 e CD56, em blastos mielóides associa-se a piores desfechos clínicos, incluindo menor resposta à indução e maior resistência ao tratamento.

Por fim, sua aplicação também se estende ao acompanhamento da Doença Residual Mínima (DRM). Schuurhuis et al. (2018) destacam que a detecção da DRM é baseada na identificação do chamado Fenótipo Leucêmico Associado à Imunofenotipagem (LAIP), que representa o padrão antigênico singular das células leucêmicas de cada paciente. A citometria de fluxo atual possibilita identificar populações leucêmicas em frequências extremamente

baixas — até 0,01% — conferindo ao método alta sensibilidade para detectar recaídas precoces ou falhas terapêuticas antes que se tornem evidentes por parâmetros clínicos ou morfológicos.

1.4 TÉCNICAS IMUNOLÓGICAS AUXILIARES

O Western blot é um método amplamente utilizado na análise laboratorial para confirmar a presença de proteínas específicas e determinar seus níveis de expressão em células ou tecidos. No estudo da LMA, essa abordagem é particularmente útil porque permite verificar alterações em proteínas associadas à expansão dos blastos e a mecanismos que influenciam a agressividade da doença. De acordo com Li et al. (2022), essa técnica é frequentemente aplicada para validar resultados obtidos em análises moleculares mais abrangentes, servindo como etapa de confirmação da expressão proteica observada em investigações genômicas ou proteômicas. Sob essa perspectiva, o Western blot contribui para esclarecer a participação de proteínas envolvidas em vias biológicas relevantes, além de fornecer evidências experimentais consistentes que auxiliam na interpretação de alterações funcionais típicas da LMA.

O ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) é uma metodologia imunológica que se destaca pela elevada sensibilidade na detecção de proteínas solúveis presentes em fluidos biológicos, como o soro e o plasma. Esse método possibilita mensurar concentrações circulantes de moléculas envolvidas em processos fisiológicos ou patológicos, motivo pelo qual tem sido aplicado em diferentes investigações relacionadas à LMA. Conforme apontado por Sun et al. (2022), o ELISA demonstrou capacidade de identificar variações significativas nos níveis plasmáticos de determinados biomarcadores associados à doença. No entanto, deve-se destacar que a técnica atua exclusivamente sobre componentes solúveis e, portanto, não permite examinar células individualmente, nem reconhecer blastos, nem caracterizar fenótipos celulares — aspectos indispensáveis ao diagnóstico definitivo da LMA. Assim, embora o ELISA possa ser útil na investigação de marcadores circulantes e como ferramenta complementar, ele não substitui métodos celulares específicos e não é empregado como técnica diagnóstica primária para LMA.

1.5 CITOGENÉTICA

O estudo citogenético permanece como um dos componentes essenciais na avaliação inicial da LMA, pois permite identificar anomalias cromossômicas diretamente relacionadas ao diagnóstico, à estratificação prognóstica e ao planejamento terapêutico. Segundo Arber et al. (2016), essas alterações estruturais e numéricas atuam como marcadores biológicos determinantes, orientando decisões clínicas desde o momento da confirmação da doença. A

consolidação desse campo é histórica: Tjio e Levan (1956) estabeleceram o número correto de cromossomos humanos, e, posteriormente, Rowley (1973) demonstrou que translocações específicas estavam diretamente associadas a neoplasias hematológicas, transformando a citogenética em um instrumento indispensável para a hematologia moderna.

Na prática clínica atual, a análise citogenética é realizada preferencialmente a partir de aspirado de medula óssea, coletado habitualmente da crista ilíaca posterior. Entretanto, em situações em que há grande quantidade de blastos circulantes, o sangue periférico pode ser utilizado como alternativa viável, como discutido por Papaemmanuil et al. (2016). O cariótipo convencional continua sendo o método-base, pois permite visualizar aneuploidias (alteração numérica de cromossomos) e rearranjos complexos, incluindo o cariótipo complexo — definido por três ou mais alterações — frequentemente associado a evolução clínica desfavorável.

O método de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) atua como complemento essencial ao cariótipo, principalmente quando há necessidade de resultados rápidos ou quando o número de metáfases disponíveis é insuficiente. Estudos como o de Zahedipour et al (2017) reforçam que o FISH é especialmente útil na detecção de translocações recorrentes, a exemplo da fusão PML::RARA na LMA promielocítica (LPA), alteração cuja identificação imediata tem relevância direta na escolha terapêutica devido ao risco elevado de coagulopatia.

As diretrizes contemporâneas também ampliaram a importância diagnóstica da citogenética. Conforme o consenso do European LeukemiaNet (ELN), descrito por Döhner et al. (2022), determinadas alterações permitem o diagnóstico de LMA mesmo quando a porcentagem de blastos é inferior a 20%, como ocorre nos casos de inv(16) (p13.1q22), t(8;21) (q22;q22.1), t(16;16) (p13.1;q22) e arranjos envolvendo KMT2A [t(9;11) (p21.3;q23.3) e t(v;11q23.3)]. Essas alterações também são fundamentais para a classificação da doença, conforme sistematizado pela 5ª edição da Organização Mundial da Saúde (OMS), apresentada por Khoury et al. (2022).

A utilização da citogenética para estratificação prognóstica segue sendo uma de suas principais finalidades. De acordo com Papaemmanuil et al. (2016), alterações como inv(16) (p13.1q22) e t(8;21) (q22;q22.1) costumam indicar evolução favorável, enquanto monossomias dos cromossomos 5 ou 7, além do cariótipo complexo, posicionam o paciente em grupos de maior risco, frequentemente associados à resistência terapêutica e maior probabilidade de recaída. Dessa forma, as informações obtidas pela análise cromossômica continuam a desempenhar papel determinante ao longo de toda a abordagem clínica da LMA, desde o diagnóstico até a definição do tratamento e o acompanhamento evolutivo.

1.6 BIOLOGIA MOLECULAR

O desenvolvimento das técnicas de biologia molecular elevou o Sequenciamento de Nova Geração, ou NGS (Anexo H), a um recurso central na investigação da LMA. Segundo Thol et al. (2018), essa metodologia amplia a precisão diagnóstica ao permitir a avaliação simultânea de numerosos genes associados ao desenvolvimento da doença, possibilitando a identificação de mutações discretas e pequenas alterações estruturais que passam despercebidas nos métodos citogenéticos tradicionais. Com isso, o NGS complementa a análise cromossômica e oferece um panorama molecular mais completo, contribuindo diretamente para uma classificação de risco mais acurada.

No que diz respeito ao prognóstico, conforme descrito por Patel et al. (2012), a análise de genes como NPM1, FLT3-ITD e TP53 tornou-se imprescindível devido ao impacto dessas alterações na evolução clínica. À luz dessas evidências, mutações isoladas em NPM1 costumam indicar evolução mais favorável, enquanto mutações em TP53 e altas razões alélicas de FLT3-ITD estão associadas a maior probabilidade de recaída e menor sobrevida. Dessa forma, o perfil molecular fornecido pelo NGS auxilia tanto no diagnóstico quanto na definição de terapias mais direcionadas ao padrão biológico de cada paciente.

Além disso, o NGS tem se destacado no acompanhamento pós-tratamento. De acordo com Li et al. (2023), sua aplicação na detecção da DRM possibilita identificar a permanência de clones mutados em níveis muito baixos, muitas vezes antes do surgimento de sinais clínicos de recaída. Essa antecipação permite intervenções mais rápidas e adaptações precoces na estratégia terapêutica, reduzindo o risco de progressão.

Outro aspecto relevante refere-se às mudanças genéticas ao longo da evolução da LMA. Como apontado por Thol et al. (2018), o processo de evolução clonal pode alterar significativamente o conjunto de mutações entre o diagnóstico inicial e a recaída, revelando variantes que não estavam presentes no primeiro momento da doença. Por esse motivo, o monitoramento seriado por NGS é fundamental para identificar essas modificações, reconhecer padrões emergentes e orientar decisões clínicas de forma mais precisa.

1.7 OUTRAS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

As alterações bioquímicas presentes na LMA refletem processos fisiopatológicos intensos, caracterizados por proliferação acelerada das células malignas e elevada taxa de lise celular. Entre os marcadores laboratoriais que acompanham esse quadro, a desidrogenase láctica (DHL) costuma aparecer aumentada, uma vez que sua concentração sérica se eleva em situações de alto turnover celular. Nesse sentido, Wulaningsih et al. (2021) observaram que a elevação

de DHL se relaciona a perfis inflamatórios e metabólicos mais intensos em doenças hematológicas, sustentando seu uso como marcador auxiliar na avaliação da LMA.

As complicações bioquímicas mais graves estão frequentemente associadas à Síndrome de Lise Tumoral (SLT), desencadeada pela rápida degradação do conteúdo intracelular. Nessa situação, observa-se elevação do ácido úrico sérico, como observado por Ejaz et al (2015), resultante da metabolização acelerada das purinas liberadas pelos blastos, aumentando o risco de nefropatia por deposição de cristais, sendo observado também aumento abrupto de creatinina sérica dentro de 48 horas em pacientes que desenvolveram lesão renal aguda.

Além disso, Ejaz et al (2015) também destacaram a presença de potássio elevado, fósforo elevado e cálcio diminuído, que em conjunto com ácido úrico e creatinina elevadas são sinais de SLT laboratorial, podendo apresentar também sinais e sintomas clínicos como oligúria, arritmia cardíaca, convulsões e até morte súbita. Com Jumaah e Yenzeel (2021) apontando também um aumento de eritropoetina em casos com lesão renal, desencadeada pela anemia e baixa oxigenação arterial decorrentes da LMA.

Alterações nos exames de coagulação são proeminentes em subtipos de LMA. De acordo com Libourel (2016), ao analisar 276 pacientes portadores de LMA, a redução do fibrinogênio, o aumento acentuado de D-dímero e o prolongamento do tempo de protrombina (TP) são marcadores que caracterizam Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), que foi associada ao risco de trombose em LMA. Esses distúrbios se manifestam clinicamente como sangramentos gengivais, equimoses extensas e epistaxes, demandando manejo emergencial.

Jumaah e Yenzeel (2021) notaram também que o fígado pode ser comprometido, ocasionando aumento das transaminases (AST e ALT) devido ao aumento da atividade hepática em casos de infiltração no fígado. Tais alterações podem vir acompanhadas de dor no hipocôndrio direito ou icterícia discreta.

Por fim, Dou et al (2022) afirmaram que, em LMA, os índices de proteína C reativa (PCR) se encontram elevados e os de albumina sérica normalmente se encontram reduzidos, ambos indicando inflamação sistêmica, uma vez que o PCR promove a atividade fagocitária, enquanto a redução da albumina é causada pelo aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos. Afirmando também que, ao utilizar ambos os marcadores inflamatórios, é possível realizar um cálculo de relação PCR-albumina ao dividir o valor de ambos, que pode ser utilizado como marcador confiável para prognóstico e evolução da LMA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente Trabalho de Conclusão de Curso permitiu compreender que o diagnóstico da Leucemia Mieloide Aguda (LMA) exige uma abordagem integrada, capaz de reunir informações morfológicas, imunofenotípicas, citogenéticas, moleculares e bioquímicas para garantir precisão e rapidez — elementos fundamentais diante da gravidade e da evolução acelerada da doença. Os objetivos propostos foram plenamente alcançados, pois foi possível identificar, analisar e discutir os principais métodos diagnósticos e as alterações laboratoriais associadas à LMA, demonstrando como cada técnica contribui para o reconhecimento da doença, para a estratificação prognóstica e para o direcionamento terapêutico.

O estudo evidenciou que, embora o hemograma e o mielograma permaneçam como pilares da investigação inicial, técnicas como a imunofenotipagem por citometria de fluxo, a citogenética convencional e a biologia molecular — especialmente o Sequenciamento de Nova Geração (NGS) — tornaram-se indispensáveis para o diagnóstico moderno da LMA. Essas metodologias ampliaram a sensibilidade diagnóstica, incorporando alterações genéticas específicas que permitem identificar a doença mesmo com baixos percentuais de blastos, alinhando-se às atualizações recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Além disso, a análise das alterações bioquímicas reforçou a importância do monitoramento das complicações metabólicas e hemostáticas, como a Síndrome de Lise Tumoral e a Coagulação Intravascular Disseminada, que representam riscos significativos e demandam intervenção imediata. Assim, ficou evidente que o diagnóstico laboratorial não se limita à confirmação da doença, mas também ao acompanhamento contínuo e à prevenção de desfechos desfavoráveis.

Conclui-se que a integração criteriosa entre os métodos diagnósticos discutidos neste trabalho possibilita uma avaliação mais precisa, permitindo detectar precocemente a LMA, iniciar o tratamento de forma oportuna e melhorar a sobrevida dos pacientes. Do ponto de vista da formação biomédica, este estudo amplia o entendimento acerca da complexidade da LMA e reforça o papel essencial do biomédico na prática clínica, contribuindo para sua capacitação e para a qualidade dos serviços de diagnóstico laboratorial.

REFERÊNCIAS

ARBER, D. A. et al. **The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia**. Washington DC, Estados Unidos da América: Blood, 2016.

Associação Brasileira de Câncer do Sangue (ABRALE). **MANUAL ABRALE: LMA - TUDO SOBRE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**. São Paulo, Brasil, 2024. Disponível em: <<https://abrale.org.br/wp-content/uploads/2024/03/Manual-de-LMA-web-1.pdf>>.

BENNETT, J. M. et al. **Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group**. Reino Unido: British Journal of Haematology, 1976.

DÖHNER, Hartmut et al. **Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN**. Washington DC, Estados Unidos da América: Blood, 2022.

DOU, Liurui et al. **The Prognostic Significance of C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukaemia Patients**. Macclesfield, Inglaterra: Dove Medical Press, 2022.

EJAZ, A. A. et al. **Uric Acid and the Prediction Models of Tumor Lysis Syndrome in AML**. Califórnia, Estados Unidos da América: PLOS One, 2015.

FIGUEIREDO-PONTES, L. L. de et al. **Diagnosis and management of acute promyelocytic leukemia: Brazilian consensus guidelines 2024 on behalf of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy**. São Paulo, Brasil: Hematology, Transfusion and Cell Therapy, 2024.

JAFFE, E. S. et al. **Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, 3rd Edition, Volume 3**. Lyon, França: IARC Press, 2001.

JUMAAH, H. M.; YENZEEL, J. H. Evaluation of Some Biochemical Parameters and Hormones In Patients with Acute Myeloid Leukemia in Iraq. Bagdá, Iraque: Iraqi Journal of Science, 2021.

KHOURY, J. D. et al. **The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms.** Reino Unido: Leukemia, 2022.

LI, Yonghong et al. **NGS-defined measurable residual disease (MRD) after initial chemotherapy as a prognostic biomarker for acute myeloid leukemia.** Londres, Inglaterra: Blood Cancer Journal, 2023.

LIBOUREL, E. J. et al. **Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for thrombosis in acute myeloid leukemia.** Washington DC, Estados Unidos da América: Blood, 2016.

LHERMITTE, Ludovic et al. **Automated database-guided expert-supervised orientation for immunophenotypic diagnosis and classification of acute leukemia.** Reino Unido: Leukemia, 2018.

LIPOF, J. J. et al. **A Case of Acute Eosinophilic Leukemia with a Novel PHF6 Mutation.** Nova Iorque, Estados Unidos da América: Case Reports in Hematology, 2021.

MARGOLSKEE, Elizabeth et al. **A reevaluation of erythroid predominance in Acute Myeloid Leukemia using the updated WHO 2016 Criteria.** Pensilvânia, Estados Unidos da América: Modern Pathology, 2018.

NAOUM, F. A. **Doenças que alteram os exames hematológicos.** Rio de Janeiro, Brasil: Atheneu, 2017.

PAPAEMMANUIL, Elli et al. **Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia.** Massachusetts, Estados Unidos da América: The New England Journal of Medicine, 2016.

PATEL, J. P. et al. **Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia.** Massachusetts, Estados Unidos da América: The New England Journal of Medicine, 2012.

QIU, Shaowei et al. **Clinical Significance of Myeloblasts Percentage in the De Novo Acute Myeloid Leukemia with Erythroid Hyperplasia.** Washington DC, Estados Unidos da América: Blood, 2016.

RAI, S.; SINGH, S.; GUPTA, R. **Prognostic significance of CD56 and CD7 in acute myeloid leukaemia and their outcome.** Madison, Estados Unidos da América: American Journal of Blood Research, 2020.

ROWLEY, J. D. **A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining.** Reino Unido: Nature, 1973.

SCHUURHUIS, G. J. et al. **Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party.** Washington DC, Estados Unidos da América: Blood, 2018.

SINGH, Gyanendra. **Acute Basophilic Leukemia: Recent Molecular and Diagnostic Update.** Índia: Cureus, 2022.

TETTERO, J. M. et al. **Technical Aspects of Flow Cytometry-based Measurable Residual Disease Quantification in Acute Myeloid Leukemia: Experience of the European LeukemiaNet MRD Working Party.** Haia, Holanda: HemaSphere, 2021.

THOL, Felicitas et al. **Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML.** Washington DC, Estados Unidos da América: Blood, 2018.

TJIO, J. H.; LEVAN, Albert. **The chromosome number of man.** Lund, Suécia: Hereditas, 1956.

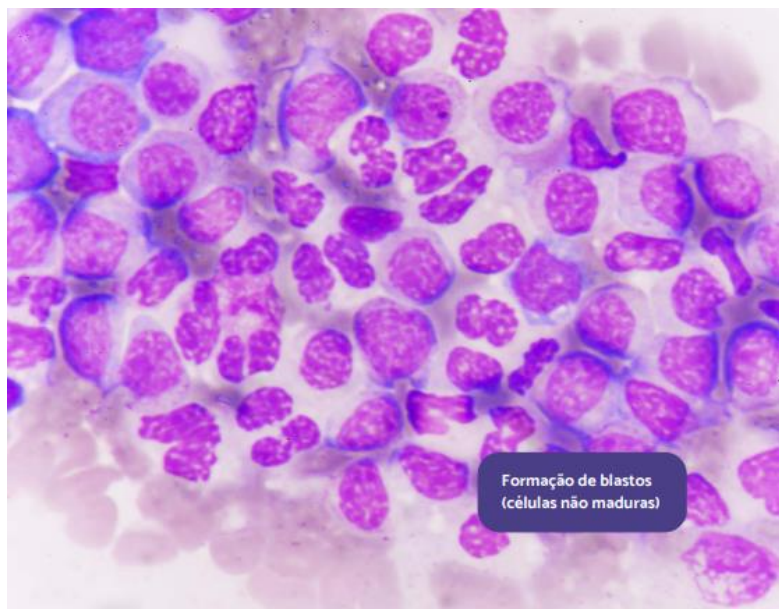
VARDIMAN, J. W.; HARRIS, N. L.; BRUNNING, R. D. **The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms.** Washington DC, Estados Unidos da América: Blood, 2002.

WULANINGSIH, Wahyu et al. **Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis**. Reino Unido: British Journal of Cancer, 2015.

ZAHEDIPOUR, Fatemeh et al. **Development of Flow Cytometry-Fluorescent In Situ Hybridization (Flow-FISH) Method for Detection of PML/RARa Chromosomal Translocation in Acute Promyelocytic Leukemia Cell Line**. Teerã, Irã: Avicenna Journal of Medical Biotechnology, 2017.

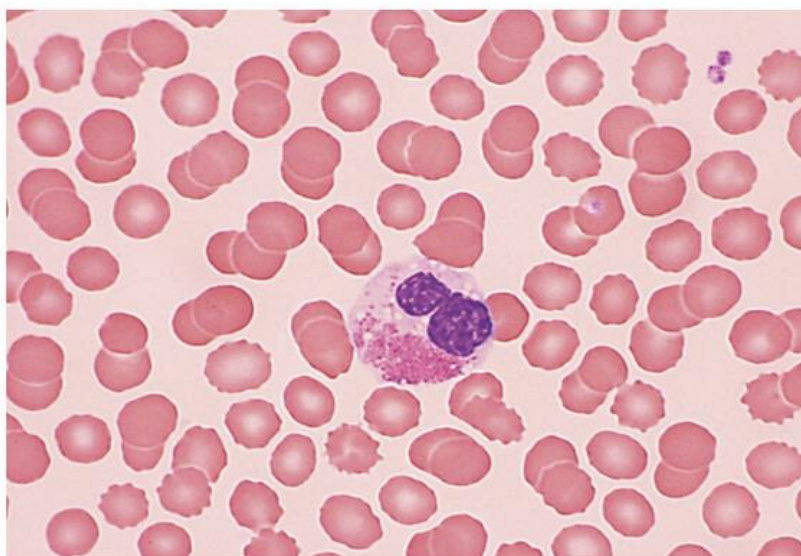
ANEXOS

Anexo A – Blastos em aspirado de medula óssea.



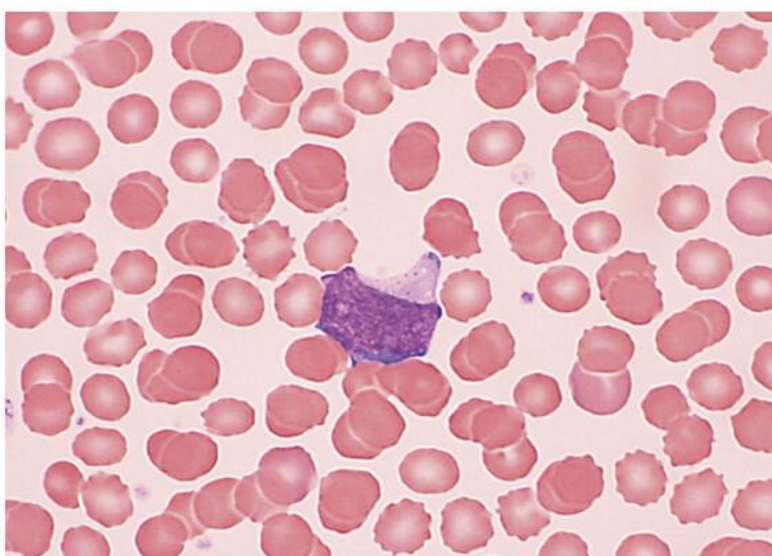
Fonte: Associação Brasileira de Câncer de Sangue (ABRALE). MANUAL ABRALE: LMA - TUDO SOBRE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (2024).

Anexo B – Eosinófilo maduro com hipogranulação e vacuolização. Coloração de Wright-Giemsa: 1000x.



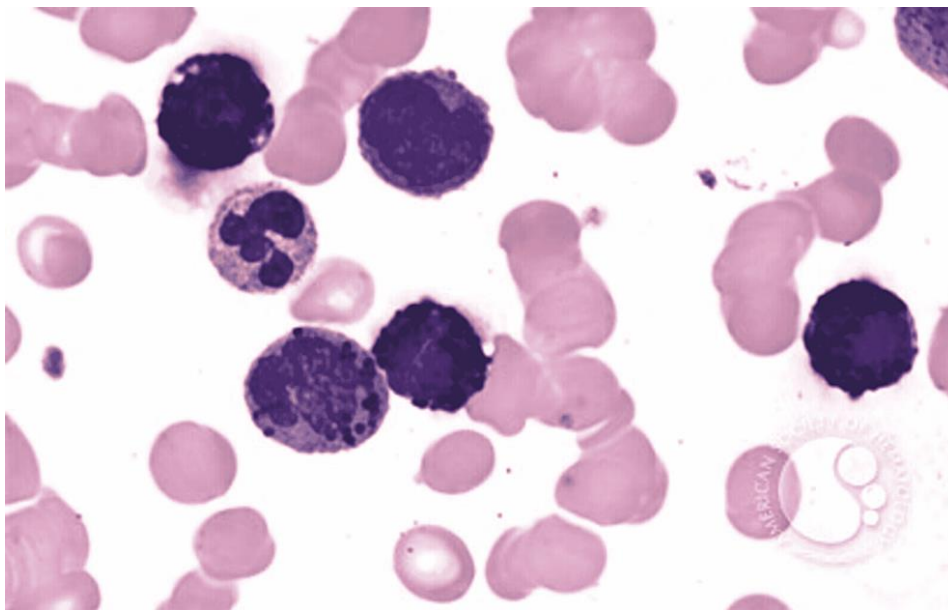
Fonte: Lipof, J.J. et al. A Case of Acute Eosinophilic Leukemia with a Novel PHF6 Mutation (2021).

Anexo C – Blasto com rara granulação azurofílica. Coloração de Wright-Giemsa: 1000x.



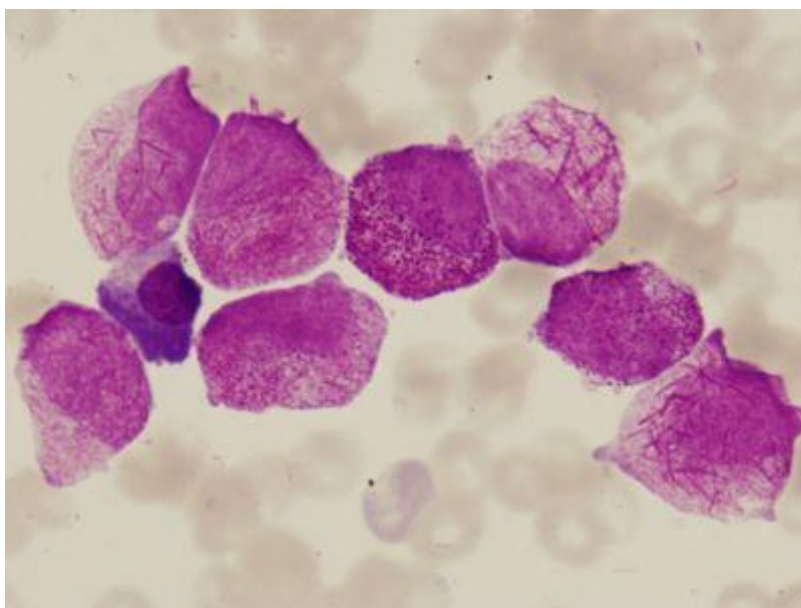
Fonte: Lipof, J.J. et al. A Case of Acute Eosinophilic Leukemia with a Novel PHF6 Mutation (2021).

Anexo D – Blasto basofílico com núcleo ligeiramente oval e alta relação núcleocitoplasmática, nucléolo proeminente e quantidade moderada de citoplasma com granulação basofílica grosseira.



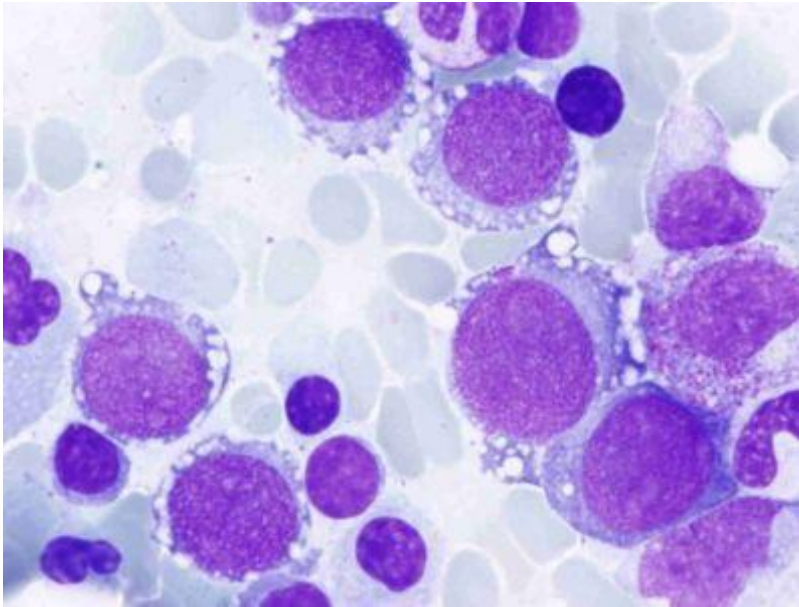
Fonte: Eveillard, Marion; Desjonqueres, Alexandre. Blood (2014).

Anexo E – LPA com promielócitos anômalos com granulação azurofílica e com faggot cells. Coloração de May-Grünwald-Giemsa.



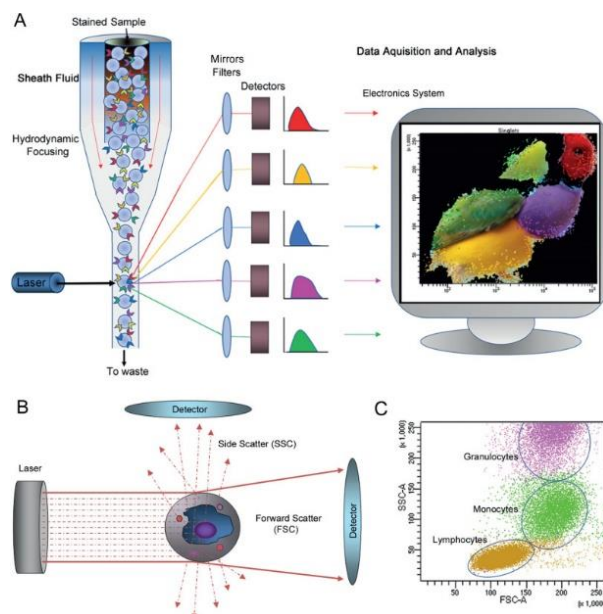
Fonte: Silva, C. da; Ferrer, A.; Florensa, L. Grupo Espanõl de Citología Hematológica (2018).

Anexo F – Aspirado de medula óssea de LMA com $\geq 50\%$ de células eritroides. Coloração de May-Grünwald-Giemsa.



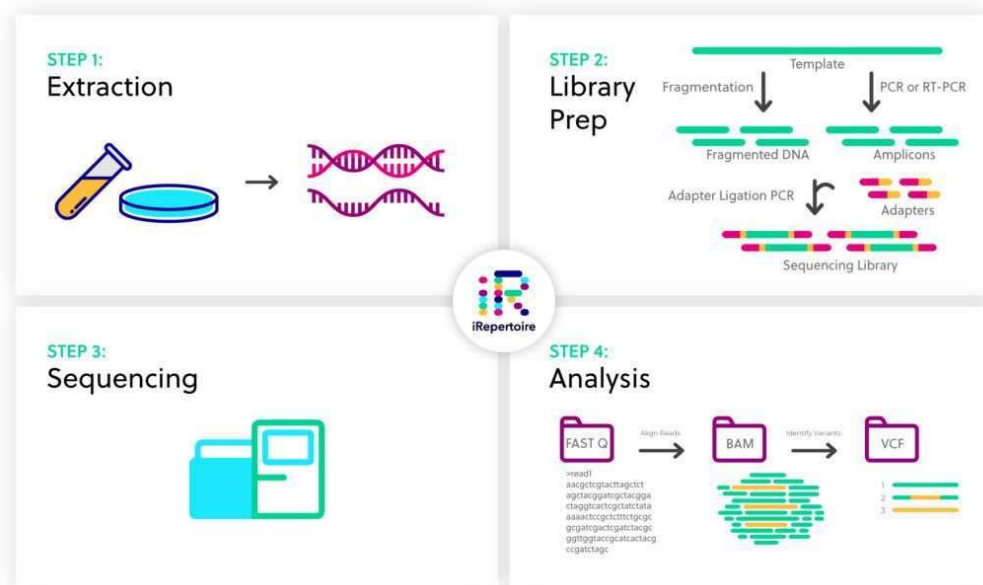
Fonte: Rozman, M.; Aymerich, M. Grupo Espan ol de Citolog a Hematológica (2018).

Anexo G – Diagrama esquemático de como a citometria de fluxo funciona e dispersão de luz das células



Fonte: LI, Weijie. Flow Cytometry in the Diagnosis of Leukemias (2022).

Anexo H – Esquema de sequenciamento de nova geração.



Fonte: iRepertoire. NGS overview: from sample to sequencer to results (2020). Disponível em: <<https://irepertoire.com/ngs-overview-from-sample-to-sequencer-to-results/>>. Acesso em: 27 de novembro de 2025.